



PCT/EP 98/00794

097367361

SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
CONFÉDÉRATION SUISSE
CONFEDERAZIONE SVIZZERA

REC'D	02 APR 1998
WIPO	PCT

PRIORITY DOCUMENT**Bescheinigung**

Die beiliegenden Akten stimmen mit den ursprünglichen technischen Unterlagen des auf der nächsten Seite bezeichneten Patentgesuches für die Schweiz und Liechtenstein überein. Die Schweiz und das Fürstentum Liechtenstein bilden ein einheitliches Schutzgebiet. Der Schutz kann deshalb nur für beide Länder gemeinsam beantragt werden.

Attestation

Les documents ci-joints sont conformes aux pièces techniques originales de la demande de brevet pour la Suisse et le Liechtenstein spécifiée à la page suivante. La Suisse et la Principauté de Liechtenstein constituent un territoire unitaire de protection. La protection ne peut donc être revendiquée que pour l'ensemble des deux Etats.

Attestazione

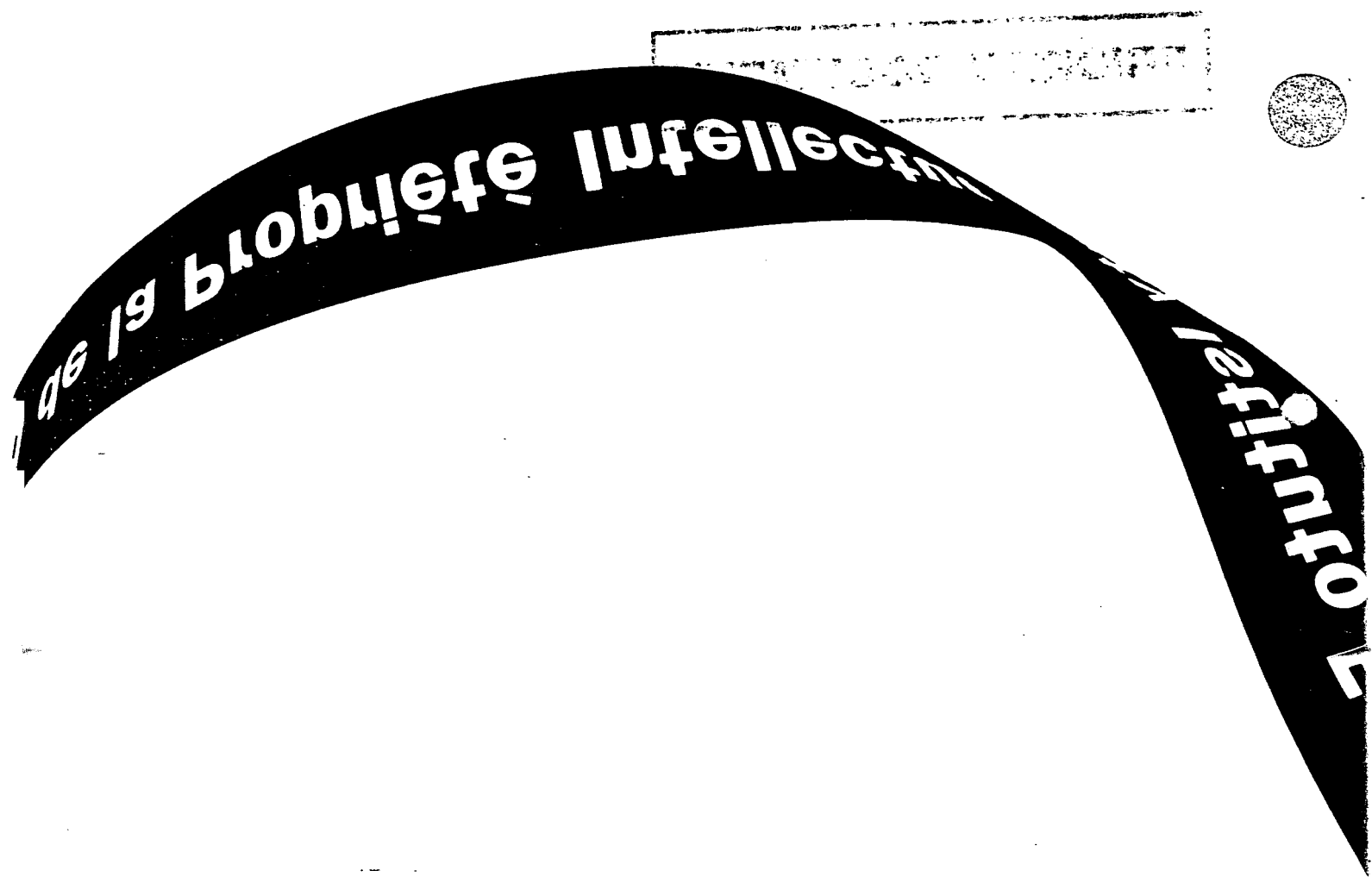
Gli uniti documenti sono conformi agli atti tecnici originali della domanda di brevetto per la Svizzera e il Liechtenstein specificata nella pagina seguente. La Svizzera e il Principato di Liechtenstein formano un unico territorio di protezione. La protezione può dunque essere rivendicata solamente per l'insieme dei due Stati.

Bern, 13. Jan. 1998

Eidgenössisches Institut für Geistiges Eigentum
Institut Fédéral de la Propriété Intellectuelle
Istituto Federale della Proprietà Intellettuale

Patentgesuche
Demandes de brevet
Domande di brevetto

U. Kohler



Patentgesuch Nr. 1997 0331/97

HINTERLEGUNGSBESCHEINIGUNG (Art. 46 Abs. 5 PatV)

Das Eidgenössische Institut für Geistiges Eigentum bescheinigt den Eingang des unten näher bezeichneten schweizerischen Patentgesuches.

Titel:
Oxcarbazepin-Filmdabletten.

Patentbewerber:
Novartis AG
Schwarzwaldallee 215
4058 Basel

Anmeldedatum: 14.02.1997

Voraussichtliche Klassen: A61K, C07D

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Unveränderliches Exemplar.
Exemplaire invariable
Exemplaire immuable

- 1 -

Oxcarbazepin-Filmtabletten

Die vorliegende Erfindung betrifft Filmtabletten für den Wirkstoff Oxcarbazepin und Verfahren zur Herstellung dieser Filmtabletten.

Oxcarbazepin, 10,11-Dihydro-10-oxo-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamid, gilt wie [®]Tegretol [(Novartis) Carbamazepin: 5H-Dibenz[b,f]azepin-5-carboxamid)] als Mittel der ersten Wahl bei der Behandlung von Konvulsionen und starken Schmerzzuständen. Die kommerziell erhältlichen Darreichungsformen, wie Tabletten und Sirupe, eignen sich insbesondere für regelmässig wiederkehrende Verabreichungen in einem längeren Behandlungszeitraum, um eine gleichmässige Wirkstoffkonzentration im Blut sicherzustellen.

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, die Bioverfügbarkeit von Tabletten, welche derzeit real ca. 70 % beträgt, auf Werte grösser als 90 % zu verbessern. Es ist bekannt, dass bei schwerlöslichen Wirkstoffen, wozu auch Oxcarbazepin zu rechnen ist, Lösungsgeschwindigkeit und als Folge davon Resorption und Übertritt ins Blut erhöhte Werte annehmen können, wenn in der betreffenden Darreichungsform Wirkstoffe mit besonders kleiner Partikelgrösse vorliegen, siehe gutachtlich R. Voigt, Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie, Verlag Chemie, 6. Auflage, ISBN 2-527-26595-3, Seite 636 unten (im folgenden mit Voigt bezeichnet): *"Der Partikelgrösse kommt hiermit eine zentrale Bedeutung zu, da mit ihrer Verringerung und damit erfolgreicher Vergrösserung der spezifischen Oberfläche eine Erhöhung der Lösungsgeschwindigkeit und in Abhängigkeit davon der Resorption erreichbar ist."*

Mit der beschleunigten Resorption wird aber nicht unbedingt die Bioverfügbarkeit des schwerlöslichen Wirkstoffs verbessert. Es ist anzustreben, dass der durch die Verkleinerung der Partikelgrösse beschleunigt einsetzende Resorptionsvorgang über einen längeren Zeitraum andauert und in diesem verlängerten Zeitraum therapeutisch wirksame Wirkstoffmengen resorbiert werden. Für den Wirkstoff Oxcarbazepin ist daher eine geeignete Darreichungsform herzustellen, welche diese Aufgabenstellung erfüllt.

Die Aufgabenstellung wird durch eine Filmtablette gelöst, welche den Wirkstoff Oxcarbazepin in fein gemahlener Form enthält und durch Granulierungsverfahren hergestellt wird.

Gegenstand der Erfindung ist eine Filmtablette für den Wirkstoff 10,11-Dihydro-10-oxo-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamid gekennzeichnet durch

- a) einen Tablettenkern enthaltend eine therapeutisch wirksame Dosis des Wirkstoffs 10,11-Dihydro-10-oxo-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamid, worin dieser Wirkstoff in fein gemahlener Form mit einer mittleren Partikelgrösse (Medianwert) von ca. 4 - 12 μm bei einem Siebrückstand auf dem 40 μm -Sieb von höchstens 2 % vorliegt und weitere Hilfsstoffe, welche sich für die Herstellung von Granulaten eignen; und
- b) eine hydrophile, permeable äussere Beschichtung.

Die Tabletten gemäss vorliegender Erfindung zeichnen sich durch eine verbesserte Bioverfügbarkeit gegenüber den bekannten Tabletten aus und erfüllen auch sämtliche übliche Anforderungen wie Lager- und Farbstabilität.

Ebenfalls Gegenstand der Erfindung ist das Verfahren zur Herstellung einer Filmtablette für den Wirkstoff 10,11-Dihydro-10-oxo-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamid, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass man den Wirkstoff bis zu einer mittleren Partikelgrösse von ca. 4 - 12 μm (Medianwert) bei einem Siebrückstand auf dem 40 μm -Sieb von höchstens 2 % feinmahlt und den Wirkstoff unter Zumischung von Hilfsstoffen, welche für Granulierungsverfahren geeignet sind, zu Granulaten formt, die Granulate unter Anwendung üblicher Tablettierungsverfahren zu Tablettenkernen verpresst und diese mit einer hydrophilen, permeablen äusseren Beschichtung versieht.

Die weiter vorn und im folgenden verwendeten Begriffe sind im Rahmen der Beschreibung der Erfindung wie folgt definiert:

Der Begriff Filmtablette bezeichnet eine peroral applizierbare einzeldosierte feste Darreichungsform, welche sich durch Komprimierung des Wirkstoff mit üblichen Tablettierungshilfsstoffen zu einem Tablettenkern unter Anwendung üblicher Tablettierungsverfahren und anschliessende Beschichtung herstellen lässt. Die Tablettenkerne sind unter Anwendung üblicher Granulierungsverfahren, z.B. Feucht- oder Trockengranulierung, herstellbar, gegebenenfalls Zerkleinerung des Granulates und anschliessende Komprimie-

nung sowie Beschichtung herstellbar. Granulierungsverfahren sind z.B. in *Voigt, loc. cit.*, auf den Seiten 156 - 169 beschrieben.

Für die Herstellung von Granulaten geeignete Hilfsstoffe sind z.B. pulverförmige Füllstoffe mit fließregulierenden Eigenschaften, z.B. Talkum, Siliciumdioxid, z.B. synthetische amorphe entwässerte Kieselsäure vom Typ Syloid® (Grace), z.B. SYLOID 244 FP, mikrokristalline Cellulose, z.B. vom Typ Avicel® (FMC Corp.), z.B. der Typen AVICEL PH101, 102, 105, RC581 oder RC591, Emcocel® (Mendell Corp.) oder Elcema® (Degussa), Kohlehydrate wie Zucker, Zuckeralkohole, Stärke oder Stärkederivate, z.B. Lactose, Dextrose, Saccharose, Glucose, Sorbit, Mannit, Xylitol, Kartoffel-, Mais-, Reis- oder Weizenstärke oder Amylopektin, Tricalciumphosphat, Calciumhydrogenphosphat oder Magnesiumtrisilicat, Bindemittel wie Gelatine, Traganth, Agar, Alginsäure, Celluloseäther, z.B. Methylcellulose, Carboxymethylcellulose oder Hydroxypropylmethylcellulose, Polyäthylenglycole bzw. Äthylenoxidhomopolymere, insbesondere mit einem Polymerisationsgrad von ca. $2,0 \times 10^3$ - $1,0 \times 10^5$ und einem ungefähren Molekulargewicht von ca. $1,0 \times 10^5$ - $5,0 \times 10^6$, z.B. unter der Bezeichnung Polyox® (Union Carbide) bekannte Hilfsstoffe, Polyvinylpyrrolidon bzw. Povidone, insbesondere mit einem mittleren Molekulargewicht von ca. 1000 und einem Polymerisationsgrad von ca. 500 - 2500, sowie Agar oder Gelatine, grenzflächenaktive Stoffe, z.B. anionische Tenside vom Typ Alkylsulfat, z.B. Natrium-, Kalium- oder Magnesium-n-dodecyl-sulfat, -n-tetradecyl-sulfat, -n-hexadecyl-sulfat oder -n-octadecyl-sulfat, Alkylethersulfat, z.B. Natrium-, Kalium- oder Magnesium-n-dodecyloxyethylsulfat, -n-tetradecyloxyethylsulfat, -n-hexadecyl-oxyethylsulfat oder -n-octadecyl-oxyethylsulfat oder Alkansulfonat, z.B. Natrium-, Kalium- oder Magnesium-n-dodecansulfonat, -n-tetradecansulfonat, -n-hexadecansulfonat oder -n-octadecansulfonat, nichtionische Tenside vom Typ Fettsäure-Polyhydroxyalkoholester wie Sorbitanmonolaurat, -oleat, -stearat oder -palmitat, Sorbitantristearat oder -trioleat, Polyoxyethylen-Addukte von Fettsäure-Polyhydroxyalkoholestern wie Polyoxyethylen-sorbitanmonolaurat, -oleat, -stearat, -palmitat, -tristearat oder -trioleat, Polyethylenglycol-Fettsäureester, wie Polyoxyethylstearat, Polyethylenglycol-400-stearat, Polyethylenglycol-2000-stearat, insbesondere Äthylenoxid-Propylenoxid Blockpolymere vom Typ Pluronic® (BWC) oder Synperonic® (ICI).

Die Herstellung von Granulaten erfolgt in an sich bekannter Weise, z.B. unter Anwendung von Verfahren der Feuchtgranulierung, welche zur Herstellung von Aufbau- oder Abbaugranulaten bekannt sind.

Verfahren zur Bildung von Aufbaugranulaten arbeiten kontinuierlich, z.B. durch gleichzeitiges Besprühen der Granuliertrommel mit Granulierlösung und Trocknung, z.B. in der Granuliertrommel, in Granulierkesseln, auf Granuliertellern, im Fliessbett, durch Sprühtrocknung oder Sprüherstarrung oder diskontinuierlich, z.B. in der Wirbelschicht, im Chargenmischer oder in der Sprühtrocknungstrommel.

Bevorzugt sind Verfahren zur Herstellung von Abbaugranulaten, welche diskontinuierlich erfolgen können, indem die Granuliertrommel mit der zugeführten Granulierlösung zunächst ein feuchtes Aggregat bildet, das man anschliessend zu Granulaten mit der gewünschten Körnung formt oder zerkleinert, wobei man bekannte Extrusions- und Sphäronisationsverfahren anwendet, und diese anschliessend trocknet. Als Extruder und Ausrunder sind z.B. Geräte der Firmen Wyss & Probst, Werner & Pfleiderer, HKD, Loser, Fuji, Nica, Caleva u.a. geeignet.

Die Granuliertrommel besteht aus zerkleinertem, vorzugsweise gemahlenem Wirkstoff und den weiter vorn genannten Hilfsstoffen, z.B. pulverförmigen Füllstoffen wie mikrokristalliner Cellulose vom Typ AVICEL. Besonders geeignet ist AVICEL PH 102. Die Granuliertrommel kann je nach angewendetem Verfahren vorgemischt oder durch Zumischen des zerkleinerten Wirkstoffs und zu einem oder mehreren vorgelegten Hilfsstoffen oder durch Zumischen der Hilfsstoffe zu vorgelegtem Wirkstoff erhalten werden. Das Feuchtgranulat wird vorzugsweise getrocknet, z. B. wie beschrieben durch Sprühtrocknung oder in der Wirbelschicht.

Gemäss einer alternativen Verfahrensvariante werden Tablettenkerne unter Anwendung der sogenannten Kompaktierung oder Trockengranulierung hergestellt, indem man den Wirkstoff mit den Hilfsstoffen zu grösseren Formkörpern, z.B. Schülpen, verpresst, diese durch Mahlen zerkleinert und das Mahlgut zu Tablettenkernen verpresst.

Für das Kompaktierungsverfahren geeignete Hilfsstoffe sind vorzugsweise solche, welche sich für die üblichen Verfahren zur Direktverpressung eignen, z.B. Trockenbindemittel, wie

Stärke, z.B. Kartoffel-, Weizen- und Maisstärke, mikrokristalline Cellulose, z.B. Handelsware, welche unter den Warenzeichen Avicel®, Filtrak®, Heweten® oder Pharmacel® kommerziell erhältlich ist, hochdisperses Siliciumdioxid, z.B. Aerosil®, Mannit, Lactose ferner Polyethylenglycol, insbesondere mit einer Molmasse von 4000 bis 6000, vernetztes Polyvinylpyrrolidon (Polyplasdone® XL oder Kollidon® CL), quervernetzte Carboxymethylcellulose (Acdisol® CMC-XL), Carboxymethylcellulose [Nymcel®, z.B. ZSB-10, (Nyma)], Hydroxypropylmethylcellulose, z.B. die Qualität HPMC 603, Carboxymethylstärke [Explotab® (Mendell) oder Primojel® (Scholtens)], mikrokristalline Cellulose, z.B. Avicel® PH 102, Dicalciumphosphat, z.B. Emcompress® oder Talk. Ferner sind Zusätze von geringen Mengen, z.B. Schmiermittel wie Magnesiumstearat, vorteilhaft.

Das Verpressen zu Tablettenkernen kann in üblichen Tablettiemaschinen erfolgen, z.B. EK-0 Korsch-Exzenter-Tablettiemaschinen. Die Tablettenkerne können unterschiedlich geformt und z.B. rund, oval, oblong, zylindrisch u.a. sein und verschiedene Grössen in Abhängigkeit von der Wirkstoffmenge haben.

Der Wirkstoff Oxcarbazepin: 10,11-Dihydro-10-oxo-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamid, ist bekannt. Seine Herstellung und therapeutische Verwendbarkeit als Antikonvulsivum ist in der Deutschen Auslegeschrift 2011087 beschrieben. Ein technisch vorteilhaftes Herstellungsverfahren für diesen Wirkstoff ist in der Europäischen Patentanmeldung Nr. 0028028 beschrieben. Kommerziell erhältliche Darreichungsformen sind für die perorale Verabreichung vorgesehen, z.B. Tabletten mit 300 und 600 mg Wirkstoff. Diese Darreichungsformen sind unter dem Warenzeichen *Trileptal (Novartis) bekannt und in zahlreichen Ländern wie Dänemark, Finnland, Österreich, Belgien eingeführt worden.

Die mittlere Partikelgrösse des Wirkstoffs (Medianwert) beträgt ca. 4 - 12 µm bei einem Siebrückstand auf dem 40 µm Sieb von höchstens 2 %, was eine Mindestanforderung darstellt. In einer bevorzugten Ausführungsform des Verfahrens beträgt die mittlere Partikelgrösse des Wirkstoffs (Medianwert) ca. 6 - 8 µm bei einem Siebrückstand auf dem 40 µm Sieb von höchstens 2 %.

Zur Bestimmung der mittleren Partikelgrösse eignen sich die bekannten Verfahren der Teilchengrössenanalytik, z.B. Teilchengrössenmessung mit Licht, z.B. Streulichtverfahren oder turbidimetrische Verfahren, Sedimentationsverfahren, z.B. Pipettieranalyse mit der Andreasenpipette, Sedimentationswaage, Photosedimentometer oder Sedimentation im Fliehkraftfeld, Impulsverfahren, z. B. mit Coulter-Counter, oder Sichtung durch Schwer- oder Fliehkraft. Diese Methoden sind u.a. in *Voigt, loc. cit.*, auf den Seiten 64 - 79 beschrieben.

Zur Herstellung von Wirkstoffkristallen mit dieser Partikelgrösse bedient man sich der üblichen Zerkleinerungs- und Desagglomerationstechniken, z.B. Mahlen in einer Luftstrahl- oder Prallmühle, Kugel-, Vibrator-, Mörser- oder Stiftmühle.

Die hydrophile, permeable äussere Beschichtung b) besteht aus einem filmbildenden Material, das für Wasser bzw. Darmsaft durchlässig und in diesen Flüssigkeiten quellbar und zumindest teilweise löslich ist.

Filmbildende Materialien mit Wasserdurchlässigkeit sind z.B. hydrophile Gemische von Polyvinylpyrrolidon oder eines Copolymerisates von Polyvinylpyrrolidon und Polyvinylacetat mit Hydroxypropylmethylcellulose, Gemische von Schellack mit Hydroxypropylmethylcellulose, Polyvinylacetat oder dessen Copolymeren mit Polyvinylpyrrolidon, oder Gemische von wasserlöslichen Cellulosederivaten, wie Hydroxypropylmethylcellulose, und wasserunlöslicher Äthylcellulose.

Diese eigentlichen Beschichtungsmittel können, wenn erwünscht, im Gemisch mit anderen zusätzlichen Hilfsstoffen, wie Talk oder Siliciumdioxid, z.B. synthetischer amorpher Kieselsäure vom Typ Syloid® (Grace), z.B. SYLOID 244 FP, oder Netzmitteln, z.B. den weiter vom genannten Polyäthylenglycolen oder Sorbaten, verwendet werden.

Elastische, filmähnliche Materialien sind insbesondere hydrophile, partiell verätherte Cellulosederivate.

Hydrophile, partiell verätherte Cellulosederivate sind z.B. Niederalkyläther der Cellulose mit einem durchschnittlichen molaren Substitutionsgrad (MS) grösser als eins und kleiner als drei und einem durchschnittlichen Polymerisationsgrad von ca. 100 - 5000.

Der Substitutionsgrad ist ein Mass für die Substitution der Hydroxygruppen durch Niederalkoxygruppen pro Glucoseeinheit. Der durchschnittliche molare Substitutionsgrad (MS) ist ein gemittelter Wert und gibt die Anzahl der Niederalkoxygruppen pro Glucoseeinheit im Polymerisat an.

Der durchschnittliche Polymerisationsgrad (DP) ist ebenfalls ein gemittelter Wert und gibt die durchschnittliche Anzahl an Glucoseeinheiten im Cellulosepolymerisat an.

Niederalkyläther der Cellulose sind z.B. Cellulosederivate, die an der Hydroxymethylgruppe (primäre Hydroxygruppe) der die Celluloseketten bildenden Glucoseeinheit und gegebenenfalls an der zweiten und dritten sekundären Hydroxygruppe durch C₁-C₄-Alkylgruppen, insbesondere Methyl oder Aethyl, oder durch substituierte C₁-C₄-Alkylgruppen, z.B. 2-Hydroxyäthyl, 3-Hydroxy-n-propyl, Carboxymethyl oder 2-Carboxyäthyl, substituiert sind.

Geeignete Niederalkyläther der Cellulose sind vorzugsweise Cellulosederivate, die an der Hydroxymethylgruppe (primäre Hydroxygruppe) der Glucoseeinheit durch die genannten C₁-C₄-Alkyl- oder durch substituierte C₁-C₄-Alkylgruppen und an der zweiten und gegebenenfalls dritten sekundären Hydroxygruppe durch Methyl- oder Aethylgruppen substituiert sind.

Geeignete Niederalkyläther der Cellulose sind insbesondere Methylcellulose, Aethylcellulose, Methylhydroxyäthylcellulose, Methylhydroxypropylcellulose, Aethylhydroxyäthylcellulose, Hydroxyäthylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Carboxymethylcellulose (in Salzform z.B. als Natriumsalz) oder Methylcarboxymethylcellulose (ebenfalls in Salzform, z.B. als Natriumsalz).

Bevorzugte Niederalkyläther der Cellulose sind Aethylcellulose (DP: ca. 150 - 1000, MS: ca. 1,2 - 1,8), z.B. vom Typ Aquacoat® (FMC Corp.), Hydroxyäthylcellulose (DP: ca. 120 - 1200, MS: ca. 1,2 - 2,5) und Hydroxypropylcellulose (DP: ca. 200 - 3000, MS: ca. 1,0 - 3,0).

Filmbildende Materialien mit Wasserdurchlässigkeit sind ferner Celluloseacetattrimellitat (CAT) oder Methacrylsäure-Methacrylat-1:1- oder -1:2-Copolymerisat, z.B. EUDRAGIT L und S, z.B. EUDRAGIT L 12.5 oder S 12.5.

Das filmbildende Material wird dabei als wässrige Dispersion von redispergierbarem Celluloseacetatphthalat - CAP - (Aquateric®: FMC), Polyvinylacetatphthalat - PVAP - (Coateric®: Colorcon), Hydroxypropylmethylcellulosephthalat - HPMCP (Aquacoat®HP 50 oder HP 55: Shin-Etsu) sowie insbesondere partiell durch C₁-C₄-Alkylgruppen verestertem Acrylsäure-Methacrylsäure-Copolymerisat aufgesprüht.

Ebenfalls geeignete ist ein partiell durch Methyl- und/oder Aethylgruppen verestertes Acrylsäure-Methacrylsäure-1:1-Copolymerisat vom Typ EUDRAGIT L 30 D oder wässrig dispergiertem EUDRAGIT L 100-55.

Diese filmbildenden Materialien können zusätzliche Hilfsstoffe enthalten, z.B. wie Weichmacher z.B. Triäthylcitrat, z.B. Citroflex® (Pfizer), Triacetin, diverse Phthalate, z.B. Diäthyl- oder Dibutylphthalat, gemischte Mono- oder Diglyceride vom Typ Myvacet® (Eastman), z.B. MYVACET 9-40, die weiter vom genannten Polyäthylenglycole, z.B. mit Molmasse von ca. 6000-8000 sowie Äthylenoxid-Propylenoxid-Blockcopolymeren vom Typ Pluronic® (BASF) oder Synperonic® (ICI), pulverförmige Trennmittel, z.B. Magnesiumtrisilicat, Stärke oder synthetische, amorphe Kieselsäure vom Typ SYLOID, z.B. SYLOID 244 FP.

Die hydrophile, permeable äussere Beschichtung a) enthält weisse Farbpigmente, z.B. Titandioxid-Farbpigmente, vorzugsweise kombiniert mit Eisen-II-oxid-Farbpigmenten.

Das Ueberziehen der Tablettenkerne mit dem hydrophilen, permeablen Beschichtungsmittel erfolgt in an sich bekannter Weise unter Verwendung von üblichen Beschichtungsverfahren.

Beispielsweise wird das Beschichtungsmittel im gewünschten Mengenverhältnis in Wasser gelöst oder suspendiert. Gegebenenfalls setzt man Hilfsstoffe wie Polyäthylenglycol zu. Diese Lösung oder Dispersion wird auf die Tablettenkerne mit anderen Hilfsstoffen, z.B. Talk oder Siliciumdioxid, z.B. SYLOID 244 FP, aufgesprüht, z.B. unter Verwendung bekannter Verfahren, wie Sprühumhüllung in der Wirbelschicht z.B. in den Systemen von

Aeromatic, Glatt, Wurster oder Hüttlin (Kugelcoater) sowie im Kessel nach den unter den Bezeichnungen Accela Cota oder Tauchrohrverfahren bekannten Verfahren.

Vorzugsweise wird eine wässrige Dispersion mit Hydroxypropylmethylcellulose (Cellulose HPMC) und Farbpigmenten aufgesprüht.

Die folgenden Beispiele illustrieren die Erfindung.

Beispiel 1

Rezepturen

Tablettenkern	[mg]	[mg]	[mg]
TRILEPTAL gemahlen	150,0	300,0	600,0
Cellulose HPM 603	4,2	8,4	16,8
AVICEL PH 102	19,3	38,6	77,2
AVICEL PH 102	13,5	27,0	54,0
AEROSIL 200	0,8	1,6	3,2
Magnesium stearat	2,2	4,4	8,8
Polyvinylpyrrolidon PXL	10,0	20,0	40,0
Total	200,0	400,0	800,0

Beschichtung			
Cellulose HPM 603	4,595	7,352	11,947
Eisen-II-oxid (gelb)	0,312	0,499	0,81
Polyäthylenglycol (PEG) 8000	0,832	1,331	2,162
Talkum	3,327	5,323	8,649
Titandioxid	0,935	1,496	2,431
Total	10,000	16,000	26,000

Den Wirkstoff TRILEPTAL, Cellulose HPM 603 (Bindemittel) und AVICEL PH 102 (Bindemittel, Füllmittel, zerfallsfördernder Hilfsstoff) im Mischer, vorzugsweise im

Schnellmischer (DIOSNA, LOEDIGE, FIELDER, GLATT etc.) mischen. Zur Mischung Wasser als Granulierflüssigkeit zusetzen und im Mischer, vorzugsweise einem Schnellmischer, bis zur ausreichenden Konsistenz kneten. Alternativ kann das Bindemittel Cellulose HPM zuvor in der Granulationsflüssigkeit Wasser gelöst werden. Das feuchte Granulat mittels einer geeigneten Vorrichtung (ALEXANDER Reibschneider, QUADRO-COMILL) granulieren und in der Wirbelschicht trocknen (AEROMATIC, GLATT). Das getrocknete Granulat mit AVICEL PH 102, AEROSIL 200 (Fliegsregulierungsmittel) und Polyvinylpyrrolidon PXL (Sprengmittel) versetzen und auf einer Zerkleinerungsmaschine (FREWITT, QUADRO-COMILL, FITZMILL) zerkleinern und mischen. Abschliessend Magnesiumstearat (Schmiermittel) zugeben und mischen (STOECKLIN-Containermischer, VRIECO-Mischer). Alternativ kann das Schmiermittel auch dem zerkleinerten Gut direkt zugegeben werden. Diese Endmischung zu TRILEPTAL Tabletten komprimieren (Exzenterpresse, Rundläufer: KILIAN, KORSCH, FETTE, MANESTY).

Die Tabletten mit einer wässrigen Zubereitung bestehend aus Cellulose HPM 603 (Filmbildner), Eisenoxid Gelb 17268 (Farbpigment), PEG 8000 (Weichmacher für den Filmbildner), Talk (Antiklebemittel, Abdeckungsmittel) und Titandioxid (Abdeckungsmittel) im rotierenden Kessel lackieren (ACCELA-COTA, GLATT, DRIACOATER, DUMOULIN). Alternativ können z.B. auch in Wirbelschicht- oder Luftsuspensionsgeräte zum Überziehen eingesetzt werden (AEROMATIC, GLATT, FREUND, HUETTLIN).

Ansprüche

1. Filmtablette für den Wirkstoff 10,11-Dihydro-10-oxo-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamid gekennzeichnet durch

- a) einen Tablettenkern enthaltend eine therapeutisch wirksame Dosis des Wirkstoffs 10,11-Dihydro-10-oxo-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamid, worin dieser Wirkstoff in fein gemahlener Form mit einer mittleren Partikelgrösse (Medianwert) von ca. 4 - 12 μm bei einem Siebrückstand auf dem 40 μm -Sieb von höchstens 2 % vorliegt, und weitere Hilfsstoffe, welche sich für die Herstellung von Granulaten eignen; und
- b) eine hydrophile, permeable äussere Beschichtung.

2. Filmtablette gemäss Anspruch 1 gekennzeichnet durch

- a) einen Tablettenkern enthaltend eine therapeutisch wirksame Dosis des Wirkstoffs 10,11-Dihydro-10-oxo-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamid, worin dieser Wirkstoff in fein gemahlener Form mit einer mittleren Partikelgrösse (Medianwert) von ca. 6 - 8 μm bei einem Siebrückstand auf dem 40 μm -Sieb von höchstens 2 % vorliegt, und weitere Hilfsstoffe, welche sich für die Herstellung von Trockengranulaten eignen.

3. Filmtablette gemäss Anspruch 1 oder 2 gekennzeichnet durch

- b) eine hydrophile, permeable äussere Beschichtung enthaltend weisse Farbpigmente kombiniert mit Eisen-II-oxid-Farbpigmenten und gegebenenfalls weitere Hilfsstoffe.

4. Verfahren zur Herstellung einer Filmtablette gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man den Wirkstoff bis zu einer mittleren Partikelgrösse von ca. 4 - 12 μm (Medianwert) bei einem Siebrückstand auf dem 40 μm -Sieb von höchstens 2 % feinmahlt und den Wirkstoff unter Zumischung von Hilfsstoffen, welche für Granulierungsverfahren geeignet sind, zu Granulaten formt, die Granulate unter Anwendung üblicher Tablettierungsverfahren zu Tablettenkernen verpresst und diese mit einer hydrophilen, permeablen äusseren Beschichtung versieht.

5. Verfahren gemäss Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass man den fein gemahlenden Wirkstoff unter Zumischung von Hilfsstoffen, welche für Granulierungsverfahren geeignet

sind, zu Feuchtgranulaten formt und die Feuchtgranulate unter Anwendung üblicher Tablettierungsverfahren zu Tablettenkernen verpresst.



Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft Filmtabletten für den Wirkstoff Oxcarbazepin und Verfahren zur Herstellung dieser Filmtabletten. Die Filmtabletten haben einen Tablettenkern enthaltend eine therapeutisch wirksame Dosis des Wirkstoffs 10,11-Dihydro-10-oxo-5H-dibenz[b,f]-azepin-5-carboxamid, worin dieser Wirkstoff in fein gemahlener Form mit mittleren Partikelgrösse von 4 -12 μm (Medianwert) vorliegt, und eine hydrophile, permeable äussere Beschichtung.

THIS PAGE BLANK (USPTO)